FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° 549

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alex POUVREAU

né le 1er septembre 1934 à PAULX (Loire Atlantique)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux du Havre

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DE L'INTERET EN OTOLOGIE D'UNE NOUVELLE ASSOCIATION ANTIBIOTIQUES-CORTICOIDES

(Néomycine - Polymyxine - Propylène Glycol - Acétonide de Fluocinolone)

Président : M. Maurice AUBRY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alex POUVREAU
né le 1er septembre 1934 à PAULX (Loire Atlantique)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne des Hôpitaux du Havre

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DE L'INTERET EN OTOLOGIE D'UNE NOUVELLE ASSOCIATION ANTIBIOTIQUES-CORTICOIDES

(Néomycine - Polymyxine - Propylène Glycol - Acétonide de Fluocinolone)

Président : M. Maurice AUBRY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Maurice AUBRY

Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
de la Faculté de Médecine de Paris

O. R. L. des Hôpitaux

Chef de Service à l'Hôpital Lariboisière

Officier de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550011_0020

Au Docteur CECCALDI

Attaché au Service de la Clinique Oto-Rhino-Laryngologique de l'Hôpital Lariboisière.

qui a dirigé notre travail.

INTRODUCTION

Cette thèse se propose d'étudier les effets des gouttes auriculaires C.S. 15 30 composées : d'Acétonide et de Fluocinolone, de sulfate de néomycine, de sulfate de polymyxine B et de Propylène Glycol.

Nous connaissions déjà les effets heureux de l'association Corticoïdes et antibiotiques sur les otites externes et moyennes, une demi douzaine de ces produits composés d'Hydrocortisone et de chloramphénicol ou de néomycine ayant déjà été réalisée.

La nouvelle préparation C.S. 15 30 étudiée ici (élaborée par les Laboratoires CASSENNE et commercialisée sous le nom de ANTIBIO SYNALAR) a théoriquement les avantages de la supériorité de l'acétonide de Fluocinolone sur l'hydrocortisone ou les corticoïdes non fluorés ; l'association antibiotique Propylène Glycol est bien connue, le spectre d'action s'étend sur les germes Gram positif, gram négatif et les mycoses.

Le C.S. 15 30 a été expérimenté dans les services du Professeur Maurice AUBRY, G. GIGNOUX, Y. GUERRIER et M. MASPETIOL qui en ont apprécié les effets sur les otites externes, les furoncles et les eczémas du conduit auditif, les otites moyennes aiguës, subaiguës ou chroniques, y compris les otorrhées chroniques, résiduelles et en traitement per ou post-opératoire des affections de l'oreille.

oOo

ETUDE DES DIFFERENTS COMPOSANTS DU C.S. 15 30 GOUTTES AURICULAIRES

Le C.S. 15 30 est composé des produits suivants :

- ACETONIDE DE FLUOCINOLONE	0,025 g
- SULFATE DE POLYMYXINE B	1 million d'unités
- SULFATE DE NEOMYCINE	0,50 g
- correspondant à Néomycine base	0,35 g
- PROPYLENE GLYCOL	40 g
- ACIDE CITRIQUE	0,010 g
- NITRATE PHENYLMERCURIQUE	0,002 g
- EAU DISTILLEE ..... Q.S.P.	100 ml

Le C.S. 15 30 sous cette présentation est une solution fluide à basse tension superficielle au pH voisin de 6.

LA NEOMYCINE

Nous rappelons ici que la néomycine fait partie du groupe des antibiotiques de la streptomycine ; elle a été découverte en 1949, par WAKSMANN et LECHEVALLIER à partir du streptomyces fradiae.

Elle est toxique par voie générale car elle produit une souffrance rénale et elle atteint également l'appareil cochléo-vestibulaire.

L'absorption per os est négligeable dans le tube digestif mais par contre le sulfate de néomycine par voie externe est un antibiotique de choix car son spectre bactérien est étendu (cf. tableau).

D'ailleurs le sulfate de néomycine entre dans la composition de nombreuses préparations à usage externe. Lorsqu'il est employé seul en gouttes auriculaires, il donne des résultats probants dans les otites moyennes externes où son dosage habituel est à 0,35 %.

Les réactions allergiques à la néomycine sont exceptionnelles mais il faut savoir qu'elles existent. On a décrit (EPSTEIN n° 11) des cas de conjonctivite due à une sensibilité particulière à la néomycine ainsi que des dermatoses de contact (BONU n° 7).

Dans ces cas les patch test à la néomycine sont négatifs mais par contre les test intra-dermiques sont positifs à la dose de 1/1000° ou 1/100°.

Bien qu'aucune dermatite atopique n'ait été décrite jusqu'ici avec le C.S. 15 30 il ne faut pas méconnaitre cette éventualité, en particulier lorsque l'on utilise ce produit dans un eczéma du conduit auditif externe.

LA POLYMYXINE

On appelle polymyxines un groupe d'antibiotiques isolés de bacillus polymyxa tellurique.

La polymyxine B est seule utilisée en thérapeutique. C'est un polypeptide cyclique dont les sels sont très solubles dans l'eau ; il appartient à la famille de la tyrothricine, bacitracine et surtout colimycine.

Le dosage s'effectue sur escherichia coli, un milligramme de polymyxine B représente 10.000 unités.

Le spectre comprend les bacilles gram négatifs à l'exception du proteus et des brucelles (cf. tableau). L'action sur le pyocyanique est confirmée par l'expérimentation clinique.

LE PROPYLENE GLYCOL

C'est un alcool actif sur les germes et mycobactéries suivants (cf. tableau).

L'ACIDE CITRIQUE

Il est utilisé pour abaisser le pH du C.S. 15 30 autour de 6.

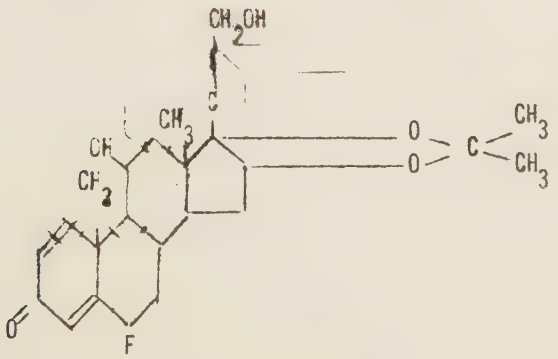
NITRATE PHENYLMERCURIQUE

Celui-ci est utilisé pour stabiliser les produits ci-dessus en solution.

ACETONIDE DE FLUOCINOLONE

C'est un nouveau stéroïde par SYNTEX et commercialisé sous le nom de SYNALAR.

C'est le 6 alpha, 9 alpha difluro, 16 alpha hydroxyprédnisolone 16 - 17 acétonide. Le molécule contient deux atomes fluorés à la différence de la triamcinolone qui n'en contient qu'un.



L'acétonide de fluocinolone n'est pas actif per os, mais est très actif par voie locale à des dilutions importantes (0.025 %).

ROBINSON en 1961 dans les archives de dermatologie de CHICAGO rapporte le premier les bons résultats obtenus avec ce produit. Selon lui l'activité antiphlogistique est supérieure à celle de l'hydrocortisone et du triamcinolone.

Des tests épidermiques ont été pratiqués par DELZANT (n° 9) chez 100 patients allergiques avant l'essai de ce produit, il n'a pas été observé de réactions cutanées.

MALEVILLE (n° 26) a traité des dermites aiguës généralisées par l'acétonide de fluocinolone, aucune incidence générale n'a été notée malgré l'utilisation de ce corticoïde sur des grandes surfaces cutanées ; de même il n'y a pas d'augmentation significative du taux de corticoïdes réducteurs (méthode de HEARD et SOHAL) des corticoïdes totaux (méthode de GORNALL MAC DONALD) des 17 hydroxycorticostéroïdes (méthode de PORTER et SILBER) ; glycémie, glycosurie, formule sanguine ne varient pas.

L'Acétonide de Fluocinolone a été utilisé dans des dermatoses variées surtout dans les cas de psoriasis, eczémas, dermites aiguës de contact, prurit anal, et vulvaire. Les résultats favorables varient selon les auteurs et selon les lésions, traitées entre 60 et 90 %.

De nombreux auteurs ont été favorablement impressionnés par la supériorité de ce produit sur la disparition du prurit comparativement aux autres stéroïdes.

Malheureusement assez souvent les symptômes et lésions réapparaissent à l'arrêt du traitement local.

ASSOCIATION SYNALAR & PROPYLENE GLYCOL

Cette association à la différence du SYNALAR employé seul est légèrement douloureuse lorsqu'on l'étend directement sur des lésions fissurées ou enflammées.

ASSOCIATION ACETONIDE DE FLUOCINOLONE ET NEOMYCINE

Cette association était déjà largement employée dans les otites externes avant l'apparition des gouttes auriculaires C.S. 15 30. Il n'a jamais été signalé de sensibilisation à la néomycine.

RAPPORT D'EXPERTISE ANALYTIQUE & TOXICOLOGIQUE DE LA PREPARATION C.S. 15 30 GOUTTES AURICULAIRES.

Ce rapport a été effectué par M. Maurice PESEZ, Expert agréé par le Ministère de la SANTE PUBLIQUE, pour l'étude analytique.

La préparation C.S. 15 30 gouttes auriculaires, composée des produits suivants :

- ACETONIDE DE FLUOCINOLONE ..... 0,025 g
- SULFATE DE POLYMYXINE B ..... 1 million d'unité
- SULFATE DE NEOMYCINE
  correspondant à NEOMYCINE base ..... 0,350 g
- ACIDE CITRIQUE ..... 0,010 g
- PROPYLENE GLYCOL ..... 40 g
- NITRATE PHENYLMERCURIQUE ..... 0,002 g
- EAU DISTILLEE Q.S.P. ..... 100 ml

Peut-être identifiée d'une part pour l'acétonide de fluocinolone par ses déterminations physico-chimiques (point de fusion, pouvoir rotatoire, absorption ultra-violette, dosage sélectif du fluor : 8,29 %).

D'autre part, pour le sulfate de Polymyxine B par ses réactions d'identité (réaction du biuret et à la réaction à la ninhydrine des acides alpha-aminés) et par son activité microbiologique déterminée après turbidimètrie de son action sur escherichia coli.

Enfin le Sulfate de Néomycine est dosé après destruction du sulfate de Polymyxine par la détermination de l'activité antibiotique par voie microbiologique. En conclusion, dans l'état actuel des connaissances, M. PESEZ déclare :

Les méthodes prévues dans le dossier de contrôle analytique pour le contrôle des matières premières permettent de s'assurer de leur identité et de leurs qualités satisfaisantes.

Les essais indiqués pour le contrôle du C.S. 15 30, au moment de sa mise à la disposition du public, permettent d'en vérifier la composition quant à la quantité annoncée en principes actifs.

oOo

Le rapport d'expertise toxicologique a été effectué par le Dr. BALEA, Vétérinaire.

On a déterminé la dose léthale 50 de chaque principe actif chez la souris en utilisant la voie intra-péritonéale et la toxicité aiguë de la préparation C.S. 15 30 chez la souris et le rat, afin de démontrer qu'il n'y a pas de potentialisation de toxicité quand les trois principes actifs se trouvent en présence.

La toxicité aiguë est déterminée après l'administration unique du produit à tester par voie intra-péritonéale ou digestive.

Les animaux une fois traités sont placés dans des cases individuelles, à la diète, et à une température de 20°. Les décès sont relevés après 24 heures.

Les souris sont de race Swiss et les rats de race Wistar, provenant du même élevage, pesant 20 g pour les souris et 150 g pour les rats, ayant été acclimatés à l'animalerie au moins une semaine avant l'expérimentation.

Les produits à tester sont solubilisés dans l'excipient additionné ou non de 2 % de gomme arabique, contenus sous un volume de 0,5 ml par souris et 2 ml par rat.

Ces doses léthales 50 % sont :

1 - Pour l'acétonide de Fluocinolone ..... 32,5 mg par kg

L'intoxication aiguë se caractérise chez la souris par un syndrome dépressif avec torpeur, abolition progressive des réflexes, évoluant lentement vers le coma et la mort.

2 - Pour le sulfate de Néomycine : D. L. 50 voie intra-péritonéale... 213 mg par kg

L'intoxication aiguë se caractérise par des lésions rénales et la mort survient après une période pré-agonique pouvant durer de 4 à 8 heures.

Toutefois, en raison du mode d'administration de la préparation C.S. 15 30, il faut mentionner que les études très poussées concernant la toxicité du Sulfate de Néomycine après l'application locale de solution même très concentrées est pratiquement nulle (LIVINGOOD et collaborateurs).

3 - Pour le Sulfate de Polymyxine B

D. L. 50 intra-péritonéale ..... 24,5 mg par kg

L'intoxication aiguë provoque de l'ataxie, convulsions, puis paralysie et arrêt de la respiration. La mort survient en 5 à 20 minutes.

Tout comme la Néomycine, la Polymyxine est un antibiotique à faible toxicité locale.

4 - Pour le Propylène Glycol :

D. L. 50 voie intra-péritonéale ..... 8.500 mg par kg

5 - Pour la préparation C. S. 15 30 :

D. L. 50 I. P. souris ..... 18 ml par kg

D. L. 50 I. P. rat ..... 21 ml par kg

6 - Pour la préparation C. S. 15 30 :

D. L. 50 I. P. souris ..... 60 ml par kg

On peut donc admettre dans ces conditions expérimentales que la toxicité aiguë est provoquée d'une part par le Propylène GLYCOL, car il représente 40 % du constituant de l'excipient et d'autre part, par le Sulfate de Néomycine ; en outre, il faut noter qu'il n'y a pas de potentialisation des effets toxiques lorsque les trois principes actifs sont associés aux taux adoptés dans la préparation du C. S. 15 30.

Il faut signaler que ces essais représentaient des conditions expérimentales particulièrement sévères, le péritoine offrant aux principes actifs des possibilités d'absorption très supérieures à celles des téguments.

Pour ce qui est de la voie orale les essais effectués ont conduit à des chiffres limites, sans pouvoir déterminer la dose léthale 50.

L'administration de doses supérieures aurait provoqué des troubles de surcharge gastrique nuisibles pour l'animal.

ETUDE DE LA TOXICITE CHRONIQUE

Cette étude a déjà été faite pour l'Acétonide de Fluocinolone par le Professeur J. F. CIER.

Le produit avait été alors administré sous forme d'une suspension microcristalline aux animaux par voie sous-cutanée, apportant jusqu'à 45 gammas par kg et par semaine de principe actif.

Cette expérimentation fut poursuivie durant trois mois puis une étude histologique des divers organes des rats étudiés montra l'intégrité histo-pathologique de ces tissus.

Les deux autres principes actifs : Néomycine et Polymyxine, tous deux antibiotiques à activité locale ne peuvent augmenter la toxicité aux taux relativement bas auxquels ils sont associés à l'Acétonide de Fluocinolone dans la préparation.

ETUDE DE L'INOCUITE ET DE LA TOLERANCE LOCALE DE LA PREPARATION C.S. 15 30

Cette étude a été réalisée sur le lapin ; cet animal docile présentant un conduit auriculaire large et profond permettant le contact prolongé entre la muqueuse et le médicament instillé.

A cet effet, six lapins fauves de Bourgogne, pesant environ 3 kg, ont reçu matin et soir une instillation de 15 gouttes de la préparation C.S. 15 30 dans l'oreille droite et de l'excipient de la même préparation dans l'oreille gauche, cinq jours par semaine pendant un mois et demi.

Il n'y eut aucune réaction locale ou générale; le conduit auriculaire externe des lapins a conservé son aspect normal sans congestion et sans ulcération.

Au terme de cet essai les animaux ont été sacrifiés et leurs oreilles disséquées ; quatre fragments de conduit auditif externe dans sa portion cartilagineuse ont été examinés d'une part pour l'oreille témoin et d'autre part, pour l'oreille traitée.

Ces fragments sont tous semblables ; le conduit auditif externe est tapissé d'un épithélium malpighien kératinisé ne présentant en aucun endroit de lésions d'hyperplasie ni d'ulcérations superficielles. Le tissu graisseux sous-jacent est mince ; les glandes sébacées sont nombreuses et normales ; les tissus cartilagineux ne subissent pas de régression fibreuse ou de calcification visible ; les muscles externes ne sont pas altérés.

En conclusion, il n'existe pas de lésion microscopique du conduit auditif chez l'animal traité.

L'ensemble des résultats clinique et anatomo-pathologique permet de conclure que la préparation C.S. 15 30 s'avère dénuée de toute action toxique pour l'animal et qu'aucun signe d'intolérance n'a pû être décelé dans les conditions expérimentales.

EXPERTISE PHARMACOLOGIQUE

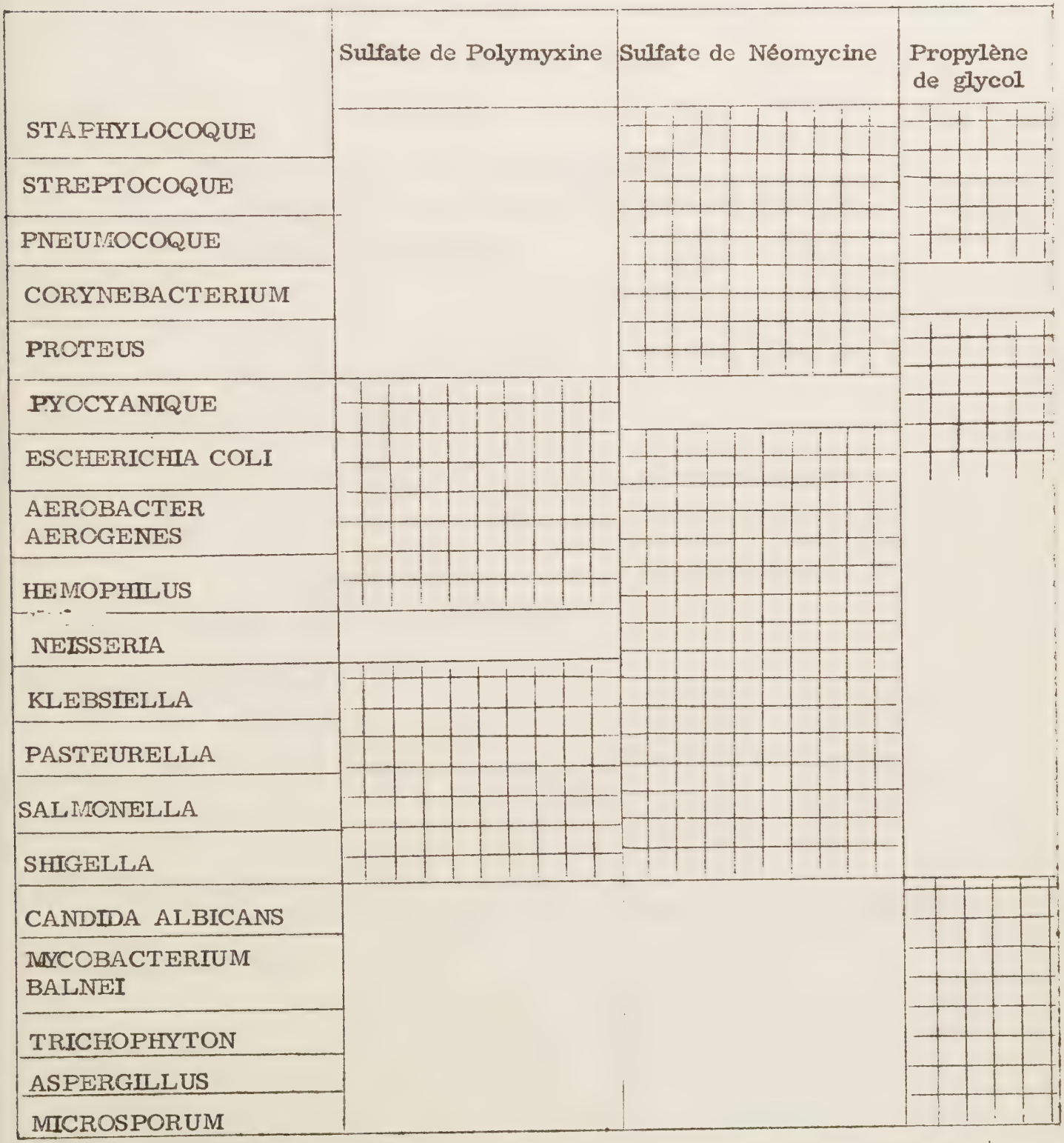
Les propriétés pharmacologiques et bactériologiques des principaux constituants du C.S. 15 30 gouttes auriculaires étant largement connues en thérapeutique, l'étude s'est limitée à une vérification des propriétés bactériostatiques afin de démontrer que l'association des trois principes actifs n'inhibe pas l'action de chacun d'eux séparément.

Dans ce but on a utilisé la technique des disques imprégnés de la substance à tester que l'on dépose sur un milieu gélosé, ensemencé avec le germe à étudier.

Les résultats de ce travail font ressortir que l'association Polymyxine + Néomycine + Acétonide de Fluocinolone dans la préparation C. S. 15 30 s'avère bactériostatique et qu'il n'y a pas d'incompatibilité bactériologique entre ses constituants ; les gouttes auriculaires inhibent la culture de germes tels que : staphylocoque; streptocoque, colibacille, aérobacter, bacille typhique, bacille de Friedlander et Proteus.

oOo

ACTION COMPARATIVE DE LA NEOMYCINE, DE LA POLYMYXINE B ET DU PROPYLENE GLYCOL SUR LES DIFFERENTS GERMES PATHOGENES



Les cases en grisé signifient que l'antibiotique est actif sur le germe.

RAPPORT D'EXPERTISE CLINIQUE

Service du Professeur Maurice AUBRY
Clinique O. R. L. de la Faculté de Médecine de Paris
HOPITAL LARIBOISIERE

Le but de l'expérimentation clinique était de vérifier la tolérance et l'efficacité thérapeutique de la préparation C. S. 15 30.

L'étude clinique a comporté 67 observations de malades, atteints d'affections diverses de l'oreille, d'âge et de sexe différents.

La posologie quotidienne a été de 3 à 5 gouttes du produit, 3 à 4 fois par jour, instillées dans le conduit auditif externe.

ESSAIS DE TOLERANCE

La tolérance a été toujours excellente, aucun malade n'a fait part de gêne, locale ni générale, la peau et les téguments n'ont présenté aucune irritation.

EFFICACITE THERAPEUTIQUE

Le produit a été donné chez 67 malades, atteints d'affections auriculaires diverses.

- Eczéma sec du conduit auditif externe 6 cas
- Eczéma suintant " 20 cas
- Furoncle du conduit " 2 cas
- Otite phlycténulaire " 3 cas
- " exsudative aiguë " 3 cas
- " chronique sèche " 18 cas
- " évidement + tympanoplastie 14 cas
- " moyenne suppurée 1 cas

On ne note aucune contre-indication.

L'activité thérapeutique a été appréciée essentiellement sur la disparition des signes cliniques : otalgies, otorrhées, acouphènes, bourdonnements, vertiges, hypoacousies et démangeaisons.

Selon la rapidité de la sédation des signes cliniques, les résultats ont été classés en :

- très bons, les symptômes cliniques ont disparu en moins de 5 jours.
- bons, les cas où la guérison a été obtenue au bout de 5 à 10 jours.
- moyens, les cas où il a fallu continuer le traitement pendant plus de 8 jours.

- TRES BONS RESULTATS 38 CAS
- BONS RESULTATS 18 CAS
- MOYENS RESULTATS 11 CAS

Quel que soit l'âge des malades, l'ancienneté des lésions ou l'intensité des symptômes, aucun échec n'a été enregistré.

On doit signaler cependant que les signes fonctionnels gênants n'ont pas disparu dans certains cas.

Si les démangeaisons, les otalgies, les otorrhées ont guéri dans 100 % des cas, ainsi que les vertiges qui étaient en rapport avec l'otite,

l'hypoacousie persiste une fois sur quatre et les acouphènes persistent également une fois.

Des 67 observations, nous en extrayons quelques unes qui nous ont paru particulièrement suggestives de l'efficacité thérapeutique du C. S. 15 30.

1 - FAU... Lycien, 47 ans, se plaint d'otalgie depuis 25 ans, ainsi que d'otorrhée intense et persistante.

A l'examen les tympans sont normaux, mais il existe un eczéma suintant des conduits auditifs externes.

Traitement 4 gouttes 3 fois par jour de C. S. 15 30. Après 7 jours de traitement le malade est guéri, son eczéma a disparu.

2 - EZJ... NURAM, 29 ans. A une otorrhée bilatérale depuis deux ans.

A l'examen, on trouve un évidement bilatéral.

Traitement et guérison en 7 jours ; résultats et tolérance : excellents.

3 - PER... Nicanot. Le malade a une otite chronique bilatérale avec un écoulement abondant depuis 10 ans. Il a déjà subi une antroatticotomie bilatérale, mais il persiste un écoulement exfoliant abondant.

Traitement par le C. S. 15 30 : 3 fois par jour pendant 8 jours au bout desquels l'écoulement est tari et les fonds de caisse sont normaux.

Tolérance excellente, bons résultats.

4 - BEN... Mohamed, 40 ans, se plaint d'otalgies suraiguës bilatérales.

A l'examen, on constate une otite phlycténulaire bilatérale.

Guérison spectaculaire en 4 jours.

Tolérance et résultats excellents.

5 - MIT... Joseph, 47 ans, A une otite chronique depuis 20 ans, avec écoulement abondant et fétide ; son fond de caisse est visible.

Guérison : dès le deuxième jour, l'écoulement est tari.

6 - ICH... Roger, 42 ans, a subi un évidement partiel de l'oreille droite, 9 ans auparavant.

Il présente un écoulement ayant résisté depuis un an, à toutes les gouttes locales ; il tache journellement son oreiller et se plaint de vertiges. A l'examen on constate une perforation intéressant tout un demi cadran postérieur du tympan.

Le malade est revu 15 jours après le début de son traitement son écoulement est asséché; il n'a plus de vertiges, son tympan est normal.

Tolérance excellente ; résultats moyens.

7 - BRA... Yvonne, 65 ans, a eu une tympanoplastie 5 ans auparavant ; depuis a un écoulement intermittent avec un eczéma du conduit auditif externe et du pavillon; le cortiphénicol provoque de l'eczéma.

A l'examen, le fond de caisse est encombré de débris blanchâtres, avec un écoulement muqueux abondant, il existe un eczéma suivant du pavillon.

La malade est revue 4 jours après le début du traitement; il n'y a plus d'écoulement, son pavillon est redevenu normal.

Tolérance excellente, et résultat excellent.

8 - GUA... Roger, 56 ans. A eu un évidement total de l'oreille droite 9 ans auparavant; depuis, il persiste une otorrhée, fréquente, intermittente, entrainant un eczéma du conduit auditif externe et du pavillon.

La dernière poussée eczémateuse datait de trois mois, elle s'était améliorée en I5 jours par un corticoïde local, mais n'avait pas guéri totalement.

A l'examen, on trouve un eczéma suintant de tout le pavillon, affaissant les reliefs ; le conduit auditf externe est encombré de débris blanchâtres avec un écoulement séro-purulent ; le fond de caisse du tympan est invisible.

Traitement : 5 gouttes 3 fois par jour de C. S. 15 30, 4 jours après le début du traitement, le conduit auditif est asséché, le pavillon a repris sa morphologie normale, mais il persiste des croutelles aux zones suintantes, qui disparaissent en quelques jours.

Tolérance et résultats excellents.

SERVICE DU DOCTEUR GIGNOUX
Professeur de Clinique O. R. L.
de la Faculté de Médecine de Lyon.

Le soluté auriculaire C. S. 15 30 a été expérimenté chez 24 malades qui se répartissent en trois groupes :

- I7 cas d'otite aiguë suppurée
- 3 cas d'otite moyenne aiguë congestive
- 4 cas d'otorrhée chronique.

Chez ces malades de clientèle privée pour la plupart, la technique d'administration a consisté en cinq bains auriculaires de cinq minutes chacun.

Deux cas ont été traités par la seule voie locale.

Les autres ont bénéficiés de l'administration simultanée d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires par voie générale.

Les cas chroniques avaient préalablement fait la preuve de l'inefficacité de la voie générale et des autres traitements locaux.

ANALYSE DES RESULTATS

- I7 cas d'otite aiguë suppurée ont, après paracentèse, été traités par le C. S. 15 30.

La seule instillation locale sans antibiothérapie générale a obtenu deux excellents résultats.

- Les 15 autres malades ont reçu simultanément un traitement antibiotique par voie générale.

- 14 résultats ont été déclarés excellents = assèchement en trois ou quatre jours, et reconstitution normale du tympan en moins d'une semaine.

- 1 cas est classé résultat moyen, la suppuration se tarissant au bout de six jours seulement.

Trois cas d'otite moyenne congestive ont été traitées par le C. S. 15 30.

Un traitement anti-inflammatoire, et antibiotique a été associé par voie générale.

A côté de deux excellents résultats, il faut signaler un échec total, le seul de toutes les observations = l'otite congestive a évolué vers l'otite suppurée.

Dans les quatre observations d'otorrhée chronique le produit se montre efficace et obtient un assèchement rapide.

Un cas d'otite externe eczémateux rebelle cède en trois jours.

Dans les deux cas suivants : cavité suintante et attico-antro-mastoïdectomie, la cavité est assèchée en quatre à six jours.

Enfin, un brillant succès est obtenu sur une otorrhée purulente, et profuse durant depuis onze mois, dans une cavité de fenestration chez une jeune femme. Après échec de tous les traitements antibiotiques par voies locale et générale un antibiogramme révèle la sensibilité d'un staphylocoque pigmenté aux quatres antibiotiques suivants : spiramycine , erythromycine, streptomycine et kanamycine, mais le traitement par les deux premiers est un échec complet.

La fragilité de l'oreille fait récuser les deux autres auxquels on préfère les gouttes auriculaires C. S. I5 30. Une guérison totale est obtenue avec assèchement complet en I0 jours.

SYNTHESE DE RESULTATS ET CONCLUSION

Sur 24 malades traités on observe un résultat moyen et un échec.

L'efficacité thérapeutique est démontrée dans les formes suppurées mais une réserve est faite en raison du trop petit nombre de cas dans les formes congestives.

La remarquable tolérance du produit est soulignée dans la totalité des cas.

Ainsi parmi les préparations locales utilisées une place de choix est dévolue au C. S. 15 30 dans toutes les suppurations aiguës chroniques rebelles tant par sa remarquable tolérance que par son efficacité habituelle.

SERVICE DU Docteur Y. GUERRIER
Professeur de Clinique O. R. L. de la Faculté
de Médecine de Montpellier.

Le soluté auriculaire C. S. 15 30 a été expérimenté chez 50 malades :

Il s'agit :

- dans 5 cas de préparation aux interventions pour otorrhée chronique, dont un avant évidement pétromastoïdien et 4 avant tympanoplastie.
- de 11 cas de séquelle d'intervention après chirurgie de l'oreille (6 évidemments pétromastoïdien, et 6 tympanoplasties),
- 8 cas d'otite externe,
- 3 cas de furoncle du conduit auditf externe
- 5 cas d'otites moyennes aiguës
- 10 cas d'otorrhée chronique
- 4 cas de traumatisme de l'oreille
- 4 cas d'otite subaiguë ou chronique de l'enfant.

On a utilisé deux moyens d'introduction intra-auriculaire soit instillation directe du produit par un compte-gouttes 1 à 3 fois par jour pendant une période de 5 à 15 jours, soit mise en place dans le conduit auditif externe d'un otodrain imbibé de C. S. 15 30 laissé en place de 12 à 24 heures pendant 3 à 7 jours, uniquement chez les malades hospitalisés.

La tolérance générale du produit a été dans tous les cas excellente, Du point de vue local, il a fallu déplorer quelques sensations de brûlures suivant immédiatement l'application de C. S. 15 30 dans trois cas bien particuliers - au début de traitement pendant les deux ou trois premières applications.

Lorsqu'il existait une perforation large tympanique et dans ce cas lorsque le produit était instillé directement dans le conduit.

Ces brûlures ne survenaient pas lorsque le C. S. I5 30 était appliqué par l'intermédiaire d'un otodrain, même en cas de perforation tympanique .

APPRECIATION DES RESULTATS

- 26 résultats excellents sur 50, la seule thérapeutique par le C. S. 15 30 ayant amené la disparition de tous les symptômes auriculaires présentés par le malade.

- 17 bons résultats sur 50, le symptôme prédominant, en l'occurence il s'agissait le plus souvent de l'otorrhée, a disparu, mais il n'y a pas eu de "restitutio ad integrum" par le seul traitement au C. S. 15 30.

- résultats moyens : 6 cas sur 50, le C. S. 15 30 ayant agi favorablement sur la région traitée, mais un laps de temps de traitement au-dessus de la moyenne a été nécessaire, ou une association thérapeutique a dû être ajoutée.

- un résultat nul, sur 50 Observations

Il s'agissait alors d'une otorrhée purulente après évidement pétro-mastoïdien chez un malade 67 ans. Le traitement a duré I7 jours au bout desquels, l'écoulement purulent persistait, mais il s'agissait probablement d'une reprise de cholestéatome dont on sait que le traitement local n'agit pas.

ANALYSE DES RESULTATS

A - Le C. S. 15 30 DANS LA PREPARATION AUX INTERVENTIONS DES OREILLES PRESENTANT UNE OTORRHEE CHRONIQUE

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que le pronostic de toute intervention chirurgicale sur l'oreille moyenne repose sur le traitement local pré-opératoire.

Chez 6 d'entre eux, une reprise de l'écoulement purulent au 8e jour après l'intervention a cédé en 6 à 8 jours de traitement par le C. S. 15 30

Chez les 5 autres malades de ce groupe présentant des réactions inflammatoires post-opératoires pouvant faire craindre un échec du point de vue fonctionnel, le C. S. 15 30 a amené la régression rapide de ces symptômes.

Dans tous les cas, et par comparaison avec des opérés non soumis au traitement, les suites opératoires ont été meilleures, les cicatrisations plus rapides.

On a obtenu 6 excellents résultats et 5 bons résultats.

Parmi les excellents résultats, il faut signaler particulièrement l'observation de P... Yvan 20 ans, qui a subi un évidement pétro-mastoïdien gauche, au 10e jour après l'opération on remarque la présence d'un léger écoulement dont l'examen bactériologique révèle l'existence de colibacilles résistant sur l'antibiogramme à la plupart des antibiotiques courants.

Le C. S. 15 30 a négativé la culture et au bout de 5 jours l'assèchement complet était réalisé.

Dans le cadre de ces observations, il faut signaler que 10 malades ayant subi une tympanoplastie pour lésion d'otite chronique ont reçu un traitement post-opératoire <u>préventif</u> de lésion inflammatoire ou de surinfection par C. S. 15 30.

Par comparaison avec autant de sujets témoins la surveillance de la cavité a été plus facile, les pansements n'ont pas été douloureux et il y a eu une seule reprise d'écoulement chez 10 malades traités contre 3 reprises chez 10 témoins non traités également opérés de tympanoplastie.

10 malades ayant subi tous une intervention auriculaire à visée fonctionnelle pour otospongiose ont reçu un traitement post-opératoire par C. S. 15 30 systématique et préventif.

Dans tous les cas la tolérance a été parfaite, la cicatrisation accélérée par comparaison avec des sujets - témoins ; aucun phénomène inflammatoire ou oedémateux n'a été à déplorer.

C - LE C.S. 15 30 DANS LE TRAITEMENT DES OTITES EXTER-EXTERNES.

Ces otites externes sont caractérisées par des douleurs spontanées vives et intenses ; l'examen otoscopique est difficile, les parois du conduit auditif externe tuméfiées s'opposant à l'introduction du spéculum.

Du point de vue bactériologique on retrouve, suivant les statistiques :

- 40 % de pseudomonas
- 25 % de colibacilles
- 10 % de proteus
- 20 % de staphylocoques
- 5 % de mycoses diverses

L'efficacité du traitement par le C.S. 15 30 a été jugée par le nombre de malades guéris après 5 jours de traitement.

Les critères étaient la disparition de l'oedème et des otalgies et la cicatrisation des lésions du conduit auditifs externe.

Sur 8 malades étudiés, 5 ont été guéris totalement avec le seul soluté auriculaire, en 5 jours.

La guérison a également été obtenue chez 2 autres malades mais plus lentement : traitement de 10 jours.

Enfin, il y a eu un résultat moyen après 8 jours de traitement l'oedème et l'otalgie avaient disparu mais persistait des lésions d'otite externe chez V... Claude, 24 ans.

Parmi les observations, signalons celle de M. D... 6 ans dont l'otite externe droite durait depuis 3 mois, et était très prurigineuse ; à l'examen bactériologique de l'enduit blanchâtre qui recouvrait le conduit auditf externe droit, on trouvait une mycose a candida albicans ; après 48 heures de traitement, ce prurit qui durait depuis trois mois était guéri, alors que d'autres solutions auriculaires utilisées n'avaient provoqué que des sensations de brûlure.

D - LE C.S. 15 30 DANS LE TRAITEMENT DES FURONCLES DU CONDUIT AUDITIF.

Le traitement des furoncles était jusqu'à présent très décevant. 3 cas seulement ont été observés : 2 excellents résultats (guérison en 5 jours) sans sténose du conduit auditf externe, 1 résultat moyen en raison de la durée du temps mis à obtenir la guérison.

E - LE C.S. 15 30 DANS LE TRAITEMENT DES OTITES MOYENNES AIGUES

Dans 4 cas le seul traitement par le C.S. 15 30 utilisé pendant 5 à 6 jours a amené la guérison totale avec "restitutio ad integrum" en dehors de toute autre thérapeutique. L'otalgie a régressé en 48 h en moyenne.

Dans un cas d'otite aiguë droite après baignage en piscine l'otalgie a été calmée en deux jours, mais il persistait une congestion du tympan au 5e jour et la guérison définitive n'a été obtenue qu'au 11e jour après désinfection naso-pharyngée par aérosolthérapie.

F - LE C.S. 15 30 DANS LE TRAITEMENT DES OTORRHEES CHRONIQUES .

Ont été classées dans ce groupe les otorrhées chroniques , non chirurgicales d'emblée.

La difficulté rencontrée dans le traitement médical de ces otorrhées chroniques apparait dans les résultats. En effet, sur 10 otites moyennes chroniques suppurées, un seul résultat excellent.

Il s'agissait d'une séquelle d'évidement pétro-mastoïdien gauche s'accompagnant de céphalées persistantes et de vertiges.

Au 4e jour la céphalée avait disparu et l'assèchement était survenu au 8e jour du traitement.

Il y eut 6 bons résultats sur 10, l'otorrhée disparaissant après 15 jours de traitement seulement ou la perforation tympanique persistant malgré le traitement.

2 résultats moyens ; une association thérapeutique par antibiothérapie générale étant nécessaire pour assécher l'oreille.

1 échec dû à la présence d'un cholestéatome.

Quoiqu'il en soit, le C.S. 15 30 a donc favorablement influencé 7 otorrhées sur 10.

Parmi ces 7 otorrhées, certaines d'entre elles duraient depuis des années et n'avaient jamais été améliorées par divers traitements locaux.

G - LE C.S. 15 30 DANS LE TRAITEMENT DES OTITES DE L'ENFANT.

Ces affections fréquentes sont classées à part en raison de leur gravité immédiate, mettant en jeu, la vie de l'enfant par les décompensations rapides.

Sur 4 observations, 2 excellents résultats, notamment pour l'enfant P.J.... 22 mois, qui avait une rhino-pharyngite chronique et des micropolyadénopathies cervicales. A l'examen, le conduit auditif externe de l'oreille droite était encombré de pus. Au prélèvement, on y trouvait des

pyocyaniques et quelques germes proteus, résistant à tous les antibiotiques et à l'antibiogramme, et une perforation tympanique marginale postérieure.

Au 8e jour du traitement local par le C.S. 15 30, seul, l'écoulement était terminé et la cicatrisation amorcée.

1 bon résultat, car le traitement n'a agi qu'au bout de 8 jours.

Enfin un résultat moyen, l'adénoïdectomie seule ayant amené la guérison totale.

H - LE C.S. 15 30 DANS LES TRAUMATISMES AURICULAIRES

3 excellents résultats sur 4 cas étudiés ont été obtenus avec le C.S. 15 30 : cicatrisation sans séquelle, absence de surinfection des lésions.

1 résultat moyen : la guérison par cicatrisation sans sténose du conduit auditif externe a été obtenue au bout de 14 jours, mais il persistait une perforation tympanique.

CONCLUSIONS

Le soluté auriculaire C.S. 15 30 a donné une réponse favorable dans 43 cas sur 50 observations, ce qui représente 86 % de succès dans le traitement des infections aiguës et chroniques des oreilles externe et moyenne.

Ce résultat a été obtenu rapidement.

Il semble que l'efficacité du produit soit plus grande si le C.S. 15 30 est appliqué par l'intermédiaire de l'otodrain (contact plus intime et prolongé).

oOo

Service du Docteur Roger MASPETIOL O. R. L.
de l'Hôpital des Enfants Malades.

Les essais cliniques ont porté sur 44 observations : 12 cas d'otite chronique, I9 cas d'otite externe, 7 cas de furoncle du conduit, 6 cas de cavité d'évidement.

N'ont pas été retenus, pour l'otite chronique, les cas avec cholesteatome et ostéite.

Le problème pour tous ces malades était d'obtenir l'assèchement parfait de l'oreille pour permettre la tympanoplastie.

Sous le nom d'otite externe étaient englobés :

- l'eczéma du conduit
- l'eczéma infecté
- les plaies du conduit
- les maladies de la greffe après tympanoplastie
- l'otite externe proprement dite.

Sous le nom de cavité d'évidement on a traité les anciennes cavités d'évidement bien cicatrisées mais présentant secondairement des phénomènes infectieux locaux : ulcération, bourgeonnement, suppuration ou présence de croutelles.

PROTOCOLE D'ESSAIS

a - Pour l'otite chronique : le traitement a été prescrit pendant 10 à 12 jours ; il a consisté en trois bains d'oreille sous la pression d'une poire de Gellé ; on ajoutait parfois un lavage d'oreille de sérum physiologique.

Au bout de 12 jours on vérifiait la disparition ou non de l'écoulement et l'aspect de la muqueuse du promontoire; le malade continuait le traitement jusque vers la 3e ou 4e semaine, on s'assurait alors de la permanence du résultat ; le critère du succès thérapeutique était l'aspect cicatriciel du promontoire qui permettait d'entreprendre la tympanoplastie.

b - Pour l'otite externe, un traitement par C.S. 15 30 pendant 8 à 10 jours.

2e examen au 8e jour qui précise la disparition ou non des signes fonctionnels, l'état local du conduit auditif et la persistance d'une rougeur faisant craindre la récidive.

c - Pour le furoncle du conduit, un traitement par C.S. 15 30 pendant 8 à 10 jours. On note au bout de ce traitement la guérison ou non du furoncle.

Le malade est revu vers le 21e jour pour s'assurer que de nouveaux furoncles ne se sont pas produits. Cet élément semblant constituer le meilleur critère clinique pour apprécier l'action thérapeutique (l'évolution spontanée du furoncle est en effet trop variable selon les cas pour servir de critère).

d - Cavité d'évidement secondairement infectée.

Le traitement est prescrit pendant 10 jours au bout desquels on revoit le malade ; si la guérison n'est que partielle ce traitement est prolongé pendant 10 à 12 jours.

EVALUATION DES RESULTATS

A - <u>OTITE CHRONIQUE</u> :

La guérison nécessite l'aspect cicatriciel de la caisse avec absence de tout écoulement d'oreille même minime.

Si la muqueuse de la caisse reste congestionnée il s'agit d'un échec.

B - OTITE EXTERNE :

La guérison comporte la régression complète des signes fonctionnels et un aspect normal du conduit ; s'il persiste une rougeur du tégument, il y a rémission et non guérison.

C - FURONCLE :

Les critères sont la guérison du furoncle en moins de 8 jours et l'absence de récidive trois semaines après.

D - CAVITE D'EVIDEMENT SECONDAIREMENT INFECTEE

Lorsque la cavité d'évidement a repris un aspect cicatriciel absolument normal on parle de guérison ; mais s'il persiste soit un aspect congestif ou en zone limitée une ulcération ou un aspect bourgeonnant le malade est seulement amélioré.

RESULTATS

	Cas	Guérison	Amélioration	Echecs
Otite chronique	12	8		4
Otite externe	19	13	5	1
Furoncle du conduit	7	7		
Cavité d'évidement secondairement infectée	6	4	1	1

ETUDE DES ECHECS

A - OTITE CHRONIQUE

Il y eut 4 échecs mais l'intervention postérieure a montré que, sur ces 4 cas, il existait une ostéite antrale ou des fongosités envahissant la région antrale ou un polype de la région antrale s'insérant sur une zone ostéitique.

Donc 3 cas sur 4 de ces échecs relevaient de l'intervention chirurgicale n'entraient pas dans le cadre de cette étude. Pour le dernier échec il pouvait être expliqué par la persistance d'un bacille gram négatif ayant le caractère du bacille de Friedlander, ce bacille persistant seul dans l'écoulement après 13 jours de traitement ; il s'agit donc d'un échec par la présence d'un germe résistant au traitement.

B - OTITE EXTERNE

L'échec n'est pas imputable en fait à la thérapeutique car l'otite externe était secondaire à une atticite.

Dans les 5 cas améliorés : pour 3 d'entre eux, il s'agissait d'eczéma chronique en poussée de surinfection. La poussée d'eczéma et la surinfection ont disparu, mais il persiste une rougeur.

Dans les 2 autres cas, il s'agit d'otite externe par maladie de la greffe à la suite d'une tympanoplastie ; au I0e jour, le suintement a nettement diminué mais la greffe et la paroi postérieure du conduit restent turgescentes.

Il s'agit là de cas très rebelles pour lesquels, il n'existe jusqu'alors aucune thérapeutique efficace.

C - FURONCLE DU CONDUIT :

Aucun échec.

D - CAVITE D'EVIDEMENT SECONDAIREMENT INFECTEE

L'échec n'est pas en relation avec le traitement du fait de l'existence d'une zone d'ostéite ayant passé inaperçue qui relève du traitement chirurgical.

Il faut signaler que le produit C.S. 15 30 a par ailleurs été efficace sur les germes suivants isolés des écoulements purulents de l'oreille de divers malades :

- pneumocoque
- streptocoque
- staphylocoque
- proteus
- enterocoque

oOo

RESULTATS CLINIQUES DU C.S. 15 30
SELON LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Ont été traités dans les services des Professeurs M. AUBRY G. GIGNOUX , Y. GUERRIER , R. MASPETIOL, 182 malades dont :

- 23 pour otite externe proprement dite
- 12 pour un furoncle du conduit auditif externe
- 14 pour une otite moyenne aiguë ou subaiguë non suppurée
- 21 pour une otite moyenne aiguë ou subaiguë suppurée
- 5 malades avaient une otite moyenne chronique et devaient subir une interv ention.

- 31 autres avaient une complication post-opératoire d'une intervention portant sur l'oreille moyenne
- 35 cas d'otorrhée chronique
- 7 cas de traumatisme du conduit auditf externe ont enfin été traités
- 34 pour un eczéma sec ou suintant.

Nous résumerons dans un tableau les résultats obtenus selon les variétés d'otites traitées.

I - OTITES EXTERNES

Ces affections se subdivisent en :

- furoncles du conduit auditf externe
- otites externes proprement dites limitées ou diffuses
- eczémas suintants ou secs du conduit auditif surinfectés, ou non.

Furoncles du conduit auditf externe.

12 malades ont été traités : 2 dans le service du Professeur AUBRY, 2 résultats excellents (guérison en 4 et 8 jours).

7 dans le service du Dr. MASPETIOL = 7 résultats excellents - (guérison en 8 jours, pas de récidive au 21e jour).

3 dans le service du Professeur GUERRIER, dont 2 résultats excellents (guérison en 5 et 7 jours) 1 moyen car il persiste un écoulement purulent pendant une semaine bien que la malade finisse par guérir.

Au total 11 résultats excellents sur 12 donc 90 % de succès 1 résultat moyen.

Les malades ont signalé la rapide cessation de leur douleur sous traitement.

Les gouttes auriculaires C.S. 15 30 sont très efficaces dans les furoncles de l'oreille.

Otites externes proprement dites :

23 cas dont 8 dans le service du Professeur GUERRIER. Sur ces 8 cas, 5 résultats excellents, 2 bons résultats (traitement plus long, 10 jours ou association thérapeutique amènent la guérison).

1 résultat moyen, il persiste des lésions d'otite externe après un traitement de 8 jours, bien que l'inflammation régresse.

Le Docteur MASPETIOL a étudié 11 otites externes proprement dites, après un traitement de 8 jours, il y eut 8 succès thérapeutiques et un échec dû à la présence d'une atticite, 2 bons résultats.

Enfin, le Professeur AUBRY présente 4 cas, dont 3 résultats excellents (guérison en 4 jours) et 1 bon résultat (guérison en 8 jours).

Au total 16 succès complets sur 23 soit 70 % de succès.

5 bons résultats sur 23 et 1 échec.

L'otalgie a disparu dès les premières 36 ou 48 heures.

Le C.S. 15 30 est efficace dans les otites externes proprement dites, il agit sur la douleur, l'inflammation du conduit, le suintement et procure la cicatrisation sans sténose cicatricielle.

Eczéma du conduit auditf externe :

34 cas dont un dans le service du Professeur GUERRIER guéri en 10 jours, donc bon résultat.

7 dans le service du Docteur MASPETIOL dont 4 guérisons et 3 améliorations, il s'agissait d'eczéma surinfecté après traitement de 11 jours, il persistait une rougeur du conduit auditif externe.

25 cas enfin dans le service du Professeur AUBRY dont 21 résultats excellents -(guérison entre 4 et 6 jours) 4 résultats moyens (guérison après 10 à 11 jours de traitement).

1 cas dans le service du Dr GIGNOUX avec un excellent résultat .

Au total 26 résultats excellents sur 34 donc 80 % de succès , 8 résultats moyens ou bons, pas d'échec.

Otites moyennes aiguës ou subaiguës :

Il convient de distinguer les otites moyennes aiguës non suppurées ou le C.S. 15 30 peut procurer à lui seul la régression des phénomènes infectieux et la guérison, et les otites moyennes aiguës suppurées pour lesquelles le drainage est indispensable ; dans ces dernières circons-

tances après paracentèses ou perforation spontanée le C.S. 15 30 procure une rapide disparition du processus infectieux et permet une rapide cicatrisation sans séquelles.

a - Otites moyennes aiguës ou subaiguës non suppurées.

14 cas ont été étudiés dont : 4 dans le service du professeur GUERRIER (2 otites phlycténulaires, 2 otites congestives) 3 résultats excellents la douleur était calmée en 48 heures, la guérison obtenue en 6 jours sans suppuration, un bon résultat, guérison totale sans suppuration de l'oreille moyenne obtenue au 11e jour seulement.

7 autres cas ont été étudiés dans le service du Professeur AUBRY (3 otites phlycténulaires, 4 otites congestives).

7 résultats excellents, la guérison ayant été obtenue en 3 à 4 jours et sans suppuration.

Des trois cas étudiés dans le service du Professeur GIGNOUX, à côté de deux excellents résultats , il faut souligner 1 échec total le seul, qui ait évolué vers la suppuration.

Le C.S. 15 30 agit favorablement dans les otites aiguës moyennes non suppurées.

12 excellents résultats sur 14 soit 90 % de succès, un bon résultat et un échec total.

Dans tous les cas, l'otalgie a disparu en 48 h. la suppuration redoutée n'est pas survenue sauf dans un cas.

b - Otites moyennes aiguës ou subaiguës suppurées.

Bien que le drainage représente l'essentiel du traitement les gouttes auriculaires C.S. 15 30 semblent hâter la guérison.

- 21 cas dont 1 étudié dans le service du Professeur GUERRIER. Il existait chez ce malade une perforation tympanique avec un écoulement séropurulent.

Le traitement a duré 6 jours, le résultat a été excellent, l'otorrhée a été asséchée dès le 5e jour.

- 3 autres ont été rapportés par le Professeur AUBRY. Le tympan s'était perforé spontanément, l'otorrhée était tarie dès le 3e jour de traitement : 2 résultats excellents, et un résultat moins brillant.

- 17 cas ont été observés par le Professeur GIGNOUX : I6 résultats ont été excellents (assèchement en 3,4 jours, reconstitution du tympan, en moins d'une semaine. Un cas avec tarissement de la suppuration au 6e jour a été jugé moyen.

Au total 20 résultats excellents sur 21 donc 100 % de succès, en pratique, si l'on intègre le résultat moins brillant.

TRAUMATISMES ET PLAIES DE L'OREILLE .

7 observations dont 4 dans le service du Professeur GUERRIER dont 3 résultats excellents, les lésions du conduit auditf externe cicatrisent bien, l'état local est très satisfaisant, il n'y a pas de surinfection.

Par contre, le dernier cas guérit sans sténose du conduit auditif externe mais il persiste une perforation tympanique après 14 jours de traitement.

Une observation du Dr. MASPETIOL, il s'agissait d'une plaie du conduit qui a parfaitement guéri au 10e jour.

Enfin, les deux autres observations sont du Professeur AUBRY les deux résultats en sont excellents.

Au total, 6 résultats excellents sur 7, soit 80 % de succès.

OTITES MOYENNES CHRONIQUES .

C'est dans ce vaste chapitre que le C.S. 15 30 gouttes auriculaires a été le plus largement utilisé, puisque c'est dans ces circonstances

que l'on éprouve le besoin le plus impérieux de recourir à une médication anti-infectieuse assez puissante pour tarir l'otorrhée et à une préparation douée de propriétés anti-inflammatoires assez intenses pour éviter les réactions phlogistiques inopportunes qui compromettent l'audition.

Le C.S. 15 30 se révèle inefficace lorsque les polypes et cholestéatomes ne sont pas extirpés, ou lorsque la zone d'ostéite n'est pas éliminée; mais il permet d'intervenir dans de meilleures conditions, alors que la muqueuse de l'oreille moyenne a perdu son caractère oedémateux et que l'infection est contrôlée.

Le spectre de la périchondrite hante le chirurgien.

Après l'intervention le C.S. 15 30 évite la reprise du processus infectieux ou les infections secondaires et discipline heureusement les phénomènes cicatriciels.

Enfin, il est un certain nombre de cas d'otites moyennes chroniques qui guérissent complètement sous la seule action du C.S. 15 30.

Dans le cadre des otites moyennes chroniques 71 observations ont été colligées qui se répartissent ainsi :

5 cas : préparation des otites moyennes chroniques aux intervention,

31 cas : complications ou suites d'interventions portant sur l'oreille moyenne.

35 cas : otorrhées chroniques.

A - PREPARATION DES OTITES MOYENNES CHRONIQUES AUX INTERVENTIONS

Evidements pétro-mastoïdien, antro-atticotomies, tympanoplasties 5 cas étudiés dans le service du Professeur GUERRIER dont 3 excellents résultats et 2 bons résultats.

B - COMPLICATIONS OU SUITES D'INTERVENTIONS PORTANT SUR L'OREILLE MOYENNE (évidements, antro-atticotomies, tympanoplasties

31 observations entrent dans ce cadre dont 11 dans le service du Professeur GUERRIER.

Ces 11 malades opérés soumis au C.S. 15 30 après le démêchage de l'oreille opérée, c'est à dire entre le 8e et le 10e jour suivant l'intervention, ont tous réagi très favorablement.

Chez 6 d'entre eux une reprise de l'écoulement purulent après l'intervention a cédé en 6 à 8 jours de traitement par le C.S. 15 30

Chez les 5 autres malades de ce groupe présentant des réactions inflammatoires post-opératoires pouvant faire craindre un échec du point de vue fonctionnel, le C.S. 15 30 a amené la régression rapide de ces symptômes.

Dans tous les cas et par comparaison avec des opérés non soumis au traitement, les suites opératoires ont été meilleures, les cicatrisations plus rapides.

Donc, ont été obtenus 6 excellents résultats et 5 bons résultats.

Par ailleurs, 10 malades ont subi une tympanoplastie pour lésions d'otite chronique. Ils ont tous reçus un traitement post-opératoire préventif.

Par comparaison avec autant de sujets témoins les suites opératoires ont été meilleures, 1 reprise d'écoulement après tympanoplastie sur les 10 malades traités 3 reprises chez les 10 témoins.

- 6 observations dans le service du Dr MASPETIOL : 4 guérisons, 1 amélioration et 1 échec en relation avec une zone d'ostéîte ayant passé inaperçue.

- 12 observations dans le service du Professeur AUBRY : 6 résultats excellents, 4 résultats moyens, 2 bons résultats.

Parmi les résultats moyens, il faut signaler qu'il s'agissait de malades opérés parfois une dizaine d'années auparavant et présentant depuis lors une otorrhée persistante malgré toutes les thérapeutiques, seul le C.S. 15 30 assèche cette otorrhée, mais après un laps de temps assez long, 15 jours.

- 2 cas (cavités suintantes et atticoantromastoïdectomie ont été assèchés en 4 à 6 jours dans le service du Professeur GIGNOUX.

C - OTORRHEES CHRONIQUES

35 cas dont 12 dans le service du Professeur GUERRIER : 2 excellents résultats, 6 bons résultats, 3 résultats moyens et 1 échec imputable à la reprise d'une cholestéatomie.

12 cas dans le service du Dr MASPETIOL dont 8 guérisons au 11e jour par disparition de l'otorrhée, aspect cicatriciel des lésions.

4 échecs dont 3 imputables à une ostéite et un, imputable à des bacilles de Friedlander résistant aux différents antibiotiques du C.S. 15 30.

10 cas dans le service du Professeur AUBRY dont 7 résultats excellents, 1 bon résultat, et 2 résultats moyens.

1 cas très démonstratif dans le service du Professeur GIGNOUX guérison totale en 10 jours.

Au total 25 excellents et bons résultats, soit 71 % de succès , 5 résultats moyens et 5 échecs.

oOo

Professeur AUBRY

		Total	RESULTATS		
			Excellents	Bons	Moyens
OTITES EXTERNES	Furoncle du conduit	2	2		
	Eczéma sec ou suitant	25	2I		4
	Otites externes	4	3	I	
OTITES MOYENNES AIGUES ou SUBAIGUES	Non suppurées	7	7		
	Suppurées	3	3		
OTITES MOYENNES CHRONIQUES	Préparation aux interventions				
	Suites d'intervention	12	6	4	2
	Otorrhées chroniques	10	7	1	2
PLAIES DE L'OREILLE		2	2		

Professeur GIGNOUX

		RESULTATS				
		Total	Excellents	Bons	Moyens	Echecs
OTITES EXTERNES	Furoncle du conduit					
	Eczéma sec ou suintant	1	1			
	Otites externes					
OTITES MOYENNES AIGUES ou SUBAIGUES	Non suppurées	3	2			1
	suppurées	17	16		1	
OTITES MOYENNES CHRONIQUES	Préparation aux interventions					
	Suites d'intervention	2	2			
	Otorrhées chroniques	1	1			
PLAIES DE L'OREILLE						

Professeur Y. GUERRIER

		Total	RESULTATS			
			Excellents	Bons	Moyens	Echecs
OTITES EXTERNES	Furoncle du conduit	3	2		1	
	Eczéma sec ou suintant	1		1		
	Otites externes	8	5	2	1	
OTITES MOYENNES AIGUES OU SUBAIGUES	Non suppurées	4	3	I		
	Suppurées	I	I			
OTITES MOYENNES CHRONIQUES	Préparation aux interventions	5	3	2		
	Suites d'intervention	11	6	5		
	Otorrhées chroniques	12	2	6	3	1
PLAIES DE L'OREILLE		4	3		1	

Docteur MASPETIOL

			RESULTATS			
		Total	Excellents	Bons	Moyens	Echecs
OTITES EXTERNES	Furoncle du conduit	7	7			
	Eczéma sec ou suintant	7	4	3		
	Otites externes	11	8	2		1
OTITES MOYENNES AIGUES OU SUBAIGUES	Non suppurées					
	Suppurées					
OTITES MOYENNES CHRONIQUES	Préparation aux interventions					
	Suites d'intervention	6	4	I		1
	Otorrhées chroniques	12	8			4
PLAIES DE L'OREILLE.		1	1			

RESULTATS DE L'ENSEMBLE DES 182 OBSERVATIONS COLLIGEES DANS LES SERVICES DU PROFESSEUR AUBRY, DU PROFESSEUR GIGNOUX, du Professeur GUERRIER et du Docteur MASPETIOL

		Total	RESULTATS			
			Excellents	Bons	Moyens	Echecs
OTITES EXTERNES	Furoncle du conduit	12	11		1	
	Eczéma sec ou suintant	34	26	4	4	
	Otites externes	23	16	5	1	1
OTITES MOYENNES AIGUES OU SUBAIGUES	Non suppurées	14	12	1	0	1
	Suppurées	21	20		1	
OTITES MOYENNES CHRONIQUES	Préparation aux interventions	5	3	2		
	Suites d'intervention	31	18	7	5	1
	Otorrhées chroniques	35	25		5	5
PLAIES DE L'OREILLE		7	6		1	

CONCLUSIONS

Le soluté auriculaire C.S. 1530 a une action particulièrement séduisante dans :

- les otites externes localisées ou diffuses
- les furoncles du conduit auditf externe
- les otites aiguës catarrhales ou congestives
- les otorrhées chroniques de l'enfant et de l'adulte sans cholestéatome et sans ostéîté, à titre pré et post-opératoires des interventions de l'oreille moyenne.

Son action anti-inflammatoire est rapide, la régression de l'oedème et des phénomènes otalgiques a toujours été obtenu en 2 à 3 jours de traitement.

Son spectre d'efficacité est large s'exerçant lors des associations de germes pathogènes.

Sa tolérance est excellente chez l'enfant et chez l'adulte ; cependant des brûlures locales peuvent se produire lorsqu'il existe une large perforation tympanique, elles disparaissent lorsque le C.S. 15 30 est administré par l'intermédiaire d'un otodrain.

Il a un pouvoir assèchant durable sur les otorrhées chroniques.

Le C.S. 13 50 est un produit efficace et bien toléré, il présente un grand intérêt thérapeutique.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. AUBRY

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris :
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANONYMOUS

Toxicity of néomycine -
The New England Journal of Médecine 16 janvier 1958
Volume 258, n°3, page 144.

2 - AUBRY M.

Rapport d'expertise clinique de la préparation C. S. 15. 30
6 septembre 1965 - 44 pages

3 - BALEA T.

Rapport d'expertise toxicologique et pharmacologique
de la préparation C. S. 15 30
20 p. 12 juin 1965

4 - BENHAMOU Ed.

Contre les "Gram négatif". La polymyxine ou aérosporine
Presse Médicale 9 avril 1949 - tome 57, n°24, p. 327 à 329

5 - BJORNBERG A., et HELLGREN L.

Traitement local par l'Acétonide de Fluicinolone
Acta Dermato vénéréologica volume 42, n°5, 1962
pages 426 à 432

6 - BLEIGERG J. et BRODKIN

Efficacité thérapeutique des crêmes et onguents à l'Acétonide
de Fluocinolone. Archives de Dermatologie
Volume 89, avril 1964, n°4, page 561

7 - BONU G. et ZINA G.

Allergie épitopique à la Néomycine masquée par l'asso-
ciation de cortisoniques. Minerva dermatologica
Janvier 1961, volume n°36, n°1, pages 29-30

8 - CHARPENTIER

La néomycine en oto-rhino-laryngologie
Revue de Laryngologie mars-avril 1956, T. 77, n°3/4, p. 332-336

9 - DELZANT O.

Expérimentation clinique d'un nouveau topique anti-inflammatoire.

10 - ELEARNEY L. G. Mc

Frictions à la Fluocinolone néomycine dans le traitement de quelques affections cutanées
The Practitioner n°1 145 - novembre 1963 - volume 191 p. 647-à 648

11 - EPSTEIN S. et Mc CORMICK G. L.

Conjonctivite due à une sensibilité à la Néomycine
A. M. A. Archives of ophtalmology - décembre 1958
Volume 60, n°6, pages 1.000 à 1.002

12 - FALK M. S.

Acétonide de Fluocinolone dans le propylène glycol
Archives of dermatology - volume 88 - n°6 - Décembre 1963 - pages 928 - 929

13 - FARRAK D. A. T.

Emploi de la Polymyxine B dans l'oreille externe
British Médical Journal - 11 septembre 1964 - n° 4.888 p. 629

14 - FRANCOIS A.

Expérimentation de la crême soludécadron néomycine chez 37 malades.

15 - GAFGFINGER et G. GIGNOUX

De l'utilisation locale d'une nouvelle association antibiotiques corticoïdes dans les otites aigues (travail du service ORL de l'Hôpital de la Croix Rousse - Professeur GIGNOUX, et Dr, H. MARTIN - LYON)
Lyon Médical - mars 1967

16 - GREENWOOD G. J.

Toxicité de la néomycine pour l'oreille
A. M. A. Archives of otolaryngology n°4, avril 1959
volume 69, pages 390 à 397

17 - GUERRIER Y.

Dossier d'expertise

18 - GUILAINE J.

Etude clinique des crêmes soludécadron et soludécadron néomycine
Semaine des Hopitaux de Paris 8 février 1961, tome 37,
n°8, pages 500 à 503

19 - JOULLIA - TASSI et FRUCHARD

Expérimentation clinique de la néomycine-hydrocortisone
Journal de Médecine de Bordeaux - Juin 1959
Tome 136, n°6, pages 721 à 727

20 - JUHLIN L.

Effet du Fluocinolone sur les leucocytes basophiles et
acidophiles dans les exsudats inflammatoires.
Acta dermato vénéréologica volume 44, n°5, 1964
pages 327 à 329

21 - JUHLIN L.

Réactions vasculaires dans la peau traitée au Fluocinolone
Acta dermato vénéréologica 1964, volume
n° 44, n°5, pages 322 à 326

22 - KILE R. L. et WELSH A. L.

L'emploi topique de la néomycine article préliminaire
Archive of dermatology Décembre 1950, Tome 62, n°6, page 911

23 - LAUGIER P.

Intérêt de l'association néomycine triamcinolone en applications
locales
Bulletin de la Société Francaise de Dermatologie
Juillet Aout 1963, tome 70, n°5, page 489

24 - LENG - LEVY J. et LABORIE G.

La néomycine utilisée par voie orale et locale
Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest
n°1 - janvier 1958, pages 24 à 31

25 - LONGUET Y.

Intérêt d'une crême dermatologique associant Néomycine et
Acétonide de Fluicinolone en matière de cicatrisation des
incisions chirurgicales en zone ombilicale.
Vie Médicale - pages 155 à 157, tome 44, 1963

26 - MAC AFEE G. D.

L'emploi topique de la néomycine article préliminaire
Archive of dermatology - décembre 1950, tome 62, n° 6, page 911

27 - MALEVILLE J.

Etude clinique d'une crême à base d'un nouveau corticoïde à usage dermatologique
Gazette médicale de France - Tome 68, pages 3 003 et 3 004
Décembre 1961

28 - MASPETIOL R.

Dossier d'expertise

29 - MASPETIOL R.

Etude du C. S. 1 530 dans les affections auriculaires
Revue de Laryngologie, Otologie, Rhinologie n°3 - 4
Mars avril 1966 pages 287-288

30 - PESEZ M.

Rapport d'expertise analytique de la préparation
C. S. 1 530 10 juin 1965, 22 pages

31 - RAVINA A.

Polymyxine
L'année thérapeutique 1951 - pages 147 - 148

32 - RIBOLDI A.

L'acétonide de Fluocinolone en pratique dermatologique
Giornale Italiano di Dermatologica - Volume 14
Mars - avril 1963 - 98, n°2, pages 180 à 187

33 - ROBINSON H. M.

L'acétonide de Fluocinoline
Archive of dermatology - Tome 83 - pages 149 à 151
janvier 1961

34 - ROSTAND B.

Etude de l'activité de la Polymyxine B sur différents collbacilles pathogènes
La vie Médicale Juin 1963 n° 10 pages 16 à 18

35 - SAMMAN P.D. et BEER W.E.

Un nouveau stéroïde pour applications locales
The British Journal of Dermatology, volume 74
n° 3 mars 1962, pages 96 et 97

36 - VAYRE J., COTTE et SAINT CYR M.

Résultats de l'expérimentation d'un nouvel antibiotique Néomycine en pommade
Bulletin de la Société Francaise de Dermatologie
Mai Juin 1963, volume 60, n°3, page 300

37 - WARTH P., CHANDLER C.A. et BLISSBLISS E.A.

L'action antibactérienne de la néomycine et du furadoxyl in vitro et in vivo
Bulletin of the John Hopkins Hospital
Mars 1950, tome 86, n°3, pages 169 à 178

38 - WILKINSON S.

Identité de la Colistine et de la Polymyxine B
Lancet 27 avril 1963, n°7,287, pages 922 et 923

39 - WOODROW I.H.

Etude clinique de l'Acétonide de Fluocinolone en pratique générale
Practitioner - Tome 195 - pages 98 à 102
Juillet 1965

40 - WOODROW I.H.R.

Une évaluation clinique du Fluocinolone en médecine générale
Practitioner - Mars 1965 - volume 194 - n° 1161
pages 402 à 405

41 - ZACHARIAE H.

La polymyxine B : un puissant libérateur d'histamine dans la peau humaine.
Acta dermato vénéréologica - volume 44 - n°5
1964, pages 338 à 341.

oOo

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62